Münster 1937 No 739 Med D133

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Über den Einfluß des Phosphors auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Alfred Schriewer, Zahnarzt
aus Münster / Westf.

1937

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0100

Ueber den Einfluß des Phosphors auf die Oxydationsvorgänge im überlebenden Gewebe liegen bisher noch keine Versuche vor. Ueber die Wirkung des Phosphors auf fermentative Vorgänge ist wenig bekannt. Neumann[1]) und Kluge[2]) konnten in ihren Untersuchungen keine Beeinflussung für die Invertase der Hefe, für Pepsin und Trypsin feststellen. Ducceschi und Almagia[3]) fanden in der Leber mit Phosphor vergifteter Tiere keine Abnahme der oxydierenden Fähigkeit. Saxl[4]) machte die Beobachtung, daß die Autolyse durch Phosphor gesteigert wird. Er fand bei Leberbrei, der mit Phosphorzusatz unter Anwendung von Toluol als Antiseptikum autolysierte, eine erhebliche Zunahme des löslichen Stickstoffes gegenüber den phosphorfreien Kontrollversuchen. Aus klinischen Beobachtungen an Patienten kann man auf eine günstige Wirkung sehr kleiner Mengen Phosphors auf Wachstumsvorgänge und Gewichtszunahme schließen. Beobachtungen darüber liegen jedoch in größerem Umfange nicht vor; (Heffter)[5]). Wegner[6]) konnte an jungen Kaninchen und Hunden nach Fütterung mit kleinen Phosphormengen, 0,0015 bis 0,003 g, die keinerlei Störungen im Allgemeinbefinden der Tiere hervorriefen, eine Veränderung an den Knochen nachweisen. Nach längerer Fütterung kam es zu einem vollständigen Verschluß der ursprünglichen Markhöhle, sodaß statt der Röhrenknochen solide Knochen entstanden. Nach Heffter[7]) besitzt der Phosphor keine spezifischen Wirkungen auf den Gaswechsel. Wenn Autoren, wie Bauer[8]) und Welsch[9]) trotzdem eine

[1]) Neumann, J.: Inaugural-Dissertation, Rostock 1886.
[2]) Kluge, A.: ebenda 1890.
[3]) Ducceschi u. M. Almagia: Arch. d. farmacol. sperim. e scienze aff. 2, 18; zit. n. Malys Jahresber. 1903, 598.
[4]) Saxl, P.: Hoffmeisters Beiträge zur chemischen Physiol. u. Pathol. 10, 447, 1907.
[5]) Heffter, A.: Handb. d. exp. Pharmakol. 3, 1, 578. Berlin, Springer, 1927.
[6]) Wegner, G.: Virchows Arch. f. pathol. Anatom. u. Physiol. 55, 11, 1872.
[7]) Heffter, A.: Handb. d. exp. Pharmakol. 3, 1, 590. Berlin, Springer, 1927.
[8]) Bauer, Jos.: Z. f. Biol. 7, 63, 1871.
[9]) Welsch, H.: Arch. internat. de pharmacodyn. 14, 212, 1905.

Einwirkung des Phosphors auf den Gasstoffwechsel beobachteten, so ist der Grund darin zu suchen, daß die Versuchstiere letale Dosen Phosphor bekamen und die Messungen bei agonalen Erscheinungen vorgenommen wurden, die eine Verminderung des Gasstoffwechsels bedingten. Saikowsky[10]), Luchsinger[11]), Rosenbaum[12]) und Stolnikow[13]) stellten fest, daß bei phosphorvergifteten Tieren der Glykogengehalt der Leber rasch abnimmt. Es wird aber nach den Versuchen von Neubauer[14]) nur die Fähigkeit aus Traubenzucker Glykogen zu bilden gestört. Ueber das Verhalten des Fettes bei Phosphorvergiftung schreibt Heffter:[15]) „Der Fettverbrauch ist nicht herabgesetzt. Eine Fettneubildung ist nicht nachgewiesen. Im Gegenteil scheint festzustehen, daß bei reichlicher Kohlenhydratzufuhr die Fettzersetzung gesteigert wird. Eine Anzahl Organe (Leber, Herz, vielleicht auch Niere) werden fettreicher durch Einwanderung von Fett aus den Depots des Körpers". Nach Untersuchungen über das Wesen der Phosphorwirkung kommt Welsch[16]) zu der Ansicht, daß die Wirkung des Phosphors besonders auf die Leber gerichtet sei und daß diese die Fähigkeit verloren habe, die ihr mit dem Blut zugeführten Fermente zu fixieren oder zu zerstören. Die Aenderungen der Fermentvorgänge spielten also die Hauptrolle bei der Phosphorvergiftung. Loewi[17]) vergleicht die Phosphorwirkung mit einer chronischen Blausäurewirkung, doch fehlen nach Heffter[18]) Tatsachen, die direkt für eine Verminderung der oxydativen Tätigkeit der Zellen sprechen. Nach den Untersuchungen an Blutzellen von Warburg[19]) gehört der Phosphor nicht zu den Stoffen, denen eine oxydationshemmende Wirkung zukommt. Auch Nishiura[20]) schreibt, daß die früheren Versuche über den Einfluß des Phosphors auf den Gasstoffwechsel fast durchweg mit toxischen Phosphorgaben durchgeführt seien. Auf eine Stoffwechselwir-

---

[10]) Saikowsky: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 34, 73, 1865.
[11]) Luchsinger, B.: Inaugural-Dissertation, Zürich 1875.
[12]) Rosenbaum, F.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 450, 1882; Referat von R. Boehm.
[13]) Stolnikow: Du Bois-Reymonds Archiv 1887, Suppl. 1.
[14]) Neubauer, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61, 174, 1909.
[15]) Heffter: Handb. d. exp. Pharmakol. 3, 1, 600. Berlin, Springer, 1927.
[16]) Welsch, H.: Arch. internat. de pharmacodyn et de therapie 14, 211, 1903.
[17]) Loewi, O.: v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels II, 740 ff.
[18]) Heffter, A.: Handb. d. exp. Pharmakol. 3, 1, 610. Berlin, Springer, 1927.
[19]) Warburg, O.: Münch. med. Wo. 1911, S. 291, Fußn. 6.
[20]) Nishiura, S.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 101, 152, 1924.

kung therapeutischer Dosen könne nur indirekt geschlossen werden aus einer Besserung des Ernährungszustandes, verbunden mit Gewichtszunahme rachitiskranker Kinder bei Zuführung minimalster Dosen Phosphor. Nach seinen Untersuchungen an normalen Ratten erhöht einmalige Injektion von 0,01 mg Phosphor den 0_2-Verbrauch, 0,1 mg setzt ihn herab. Tägliche Injektionen : geringe Phosphordosen 0,001—0,01 mg führten zu einer Steigerung des Stoffwechsels, während Gaben über 0,01—1 mg die Oxydation stark hemmten. Schilddrüsengefütterte Ratten erwiesen sich nach Hildebrandt [21]) als viel empfindlicher gegen die gleichen Phosphorgaben. Schon Mengen von 1 : 1 000 mg Phosphor hoben bei diesen die durch die Schilddrüsenfütterung hervorgerufene Stoffwechselsteigerung auf. Diese Mengen bewirkten also das Gegenteil wie bei normalen Ratten.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, den 0_2-Verbrauch überlebender Gewebe unter der Einwirkung verschiedener Phosphorkonzentrationen zu prüfen. Die Versuche wurden nach der im hiesigen Institut üblichen Methode im Warburg'schen Apparat bei einer Thermostatentemperatur von 30° C. und einer Stunde Versuchsdauer ausgeführt. Verwendet wurden Skelettmuskel, Lebergewebe, Hirn- und Herzmuskelgewebe vom Rind. Diese verschiedenen Gewebe wurden untersucht, weil in der Leber und im Hirngewebe vor allem Phosphatide, im Muskel aber vorwiegend Kohlenhydrate verbrannt werden, wodurch die Stoffwechselleistungen stark voneinander abweichen und sich die Wirkung von Giften in verschiedener Weise äußern kann. Die Gewebe wurden frisch vom Schlachthaus bezogen, von Fett, Sehnen und Fascien befreit, durch eine Fleischmaschine mehrere Male fein zerkleinert und in diesem Zustande zu den Versuchen verwendet. Jeweils wurden 0,5 g Gewebe gebraucht, nur bei Hirngewebe verwendeten wir wegen seines geringen Sauerstoffverbrauches 1,0 g. Die in den Tabellen angegebenen cmm 0_2 sind die von den in doppelter Ausführung angesetzten Versuchen aufgenommenen Sauerstoffmengen, die sich also auf 1,0 g bzw. 2,0 g Gewebe beziehen. Als Suspensionsflüssigkeit wurde Phosphatpufferlösung PH = 7,36; m/30 verwendet. Alle übrigen Einzelheiten der Versuchstechnik sind in früheren Arbeiten angegeben [22]) Die verwandten Phosphorkonzentrationen stellen Auflösungen in Paraffinum liquidum dar. Es wurde der

---

[21]) Hildebrandt; F. u. S. Nishiura: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 101, S. 161, 1924.

[22]) Schöne: Inaugural-Dissertation, Münster 1932 und Frühauf: ebd. 1932.

Konzentrationsbereich $1 \cdot 10^{-22} - 1 \cdot 10^{-5}$ geprüft. Die Versuche wurden hintereinander an den einzelnen Konzentrationsbereichen angestellt, weil mit der Warburg'schen Apparatur bei Anstellung von Doppelbestimmungen gleichzeitig nur 6 verschiedene Konzentrationen neben dem Kontrollversuch auf ihren Stoffwechseleinfluß geprüft werden konnten. Damit nun in der Zwischenzeit die fermentative Wirksamkeit des Gewebes nicht verloren ging, wurde es im Kühlschrank aufbewahrt. Auf diese Weise blieben die Oxydationsfermente für längere Zeit wirksam, die durch Oxydation der Nährstoffe die 0_2-Zehrung bewirken.

Da bislang im hiesigen Institut nur Versuche angestellt wurden, die einen Einblick in den Stoffwechsel des Gewebes während einer bestimmten Zeit (45—60 Min) gestatteten, war es von großem Interesse, die Einwirkung verschiedener Konzentrationen Phosphors auf den 0_2-Verbrauch des Gewebes unter gleichbleibenden Bedingungen über eine längere Zeit hinaus zu untersuchen. Nach Druckrey[23]) schädigen kleine Dosen Chinin das Gewebe ebenso wie große. Bei beiden geht der Schädigung eine anfängliche Stoffwechselsteigerung voraus, die bei größeren Dosen schnell vorübergeht und bei kleinen länger anhält. Diese anfängliche Funktionssteigerung soll bereits das erste Zeichen der Schädigung sein. Jares[24]) fand bei seinen mit Methylenblau angestellten Versuchen eine anfängliche Steigerung des Stoffwechsels durch alle Konzentrationen (0,1, 0,01 und 0,0001%). Seine für diese drei Konzentrationen gefundenen Oxydationswerte stellte er als Kurve dar, aus der ersichtlich ist, daß bei den Konzentrationen 0,1% und 0,01% einer anfänglichen starken Steigerung des Stoffwechsels schon nach 20 Min. ein starker Abfall folgt, wobei die Dauer und vor allem die Höhe des Ausschlages von den Konzentrationen des Methylenblaus abhängig ist. Der Einfluß der höchsten von Jares verwendeten Verdünnung verhält sich aber grundsätzlich anders: einem anfänglichen geringen Anstieg folgt ein kurzer, minimaler Abfall, dann tritt jedoch eine deutliche und dauernde Steigerung ein. Bei unseren Versuchen, die nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung mit einer Vorbereitungszeit von 20 Min. bei offenem Manometer eingeleitet wurden, konnte dieser anfängliche starke Anstieg in den verschiedenen Konzentrationen nicht in Erscheinung treten, weil den Versuchen von Anfang an Phosphor zugesetzt wurde. Im übrigen weisen diese

[23]) Druckrey, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 231 ff, 1936.
[24]) Jares, J.: Amer. J. Concer 24, 80 (1935).

Zeitversuche dieselbe Versuchsanordnung auf. Es wurden nur nach jeder halben Stunde nach Ablesen der Oxydationswerte die Manometer geöffnet und wiederum auf die Normalwerte eingestellt. Dieses nahm etwa eine Zeit von 1½ Minuten in Anspruch. Auf diese Weise erhielten wir dann einen Einblick in das Stoffwechselgeschehen verschiedener Gewebe während 4 Stunden.

In Vorversuchen wurde die Fehlerbreite der Methode bestimmt. Die Versuche wurden gemeinsam mit Marcour angestellt. Die Ergebnisse sind in seiner Dissertation niedergelegt.[25]) Die größte Abweichung vom Durchschnittswert betrug 3,7%. Eine Beeinflussung der Sauerstoffzehrung durch Phosphor können wir also erst dann annehmen, wenn die Abweichung gegenüber dem Kontrollversuch ca. 10% ausmacht.

Versuchsergebnisse.

Versuchsreihe I.

In der Versuchsreihe I sind die Ergebnisse zusammengestellt, die den Einfluß des Phosphors auf die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels vom Rind wiedergeben. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, die den Einfluß der Konzentrationen $1 \cdot 10^{-22}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ Phosphor auf die Atmung des Skelettmuskels nach 1 Stunde zeigt, bewirkt der Phosphor schon in sehr starken Verdünnungen eine Steigerung des Stauerstoffverbrauches, die bereits bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-21}$ in Erscheinung tritt. Die Höchststeigerung liegt bei allen drei angestellten Versuchen bei der Verdünnung $1 \cdot 10^{-19}$. Wir finden also eine Wirksamkeit des Phosphors bei extrem hohen Verdünnungen. Es erhebt sich damit die Frage, ob eine Wirkung von derart geringen Mengen noch mit unseren naturwissenschaftlichen Kenntnissen zu vereinbaren ist. Ein Grammolekül (Molekulargewicht einer Verbindung in g ausgedrückt) hat $0{,}6 \cdot 10^{-24}$ Moleküle (Lochschmidt'sche Zahl). Für Phosphor mit dem Atomgewicht 31 und dem Molekulargewicht 62 würde das also heißen, daß ein Molekül in $\frac{62}{0{,}6 \cdot 10^{24}}$ = in einem Gramm der Verdünnung $1 \cdot 10^{-22}$ enthalten ist. Wir erhalten bereits eine sichtbare Oxydationssteigerung, die außerhalb der Fehlergrenzen der Methode fällt, bei der Verdünnung $1 \cdot 10^{-21}$. In unserem Versuchsansatz (5 ccm) sind mithin 50 Moleküle enthalten. Der Einwand, es könnte sich

[25]) Marcour: Inaugural-Dissertation, Münster 1937.

Tabelle 1. Skelettmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrolle	389	394	370	100	100	100	100
P 1.10^{-22}	409	406	392	105	103	106	105
P 1.10^{-21}	441	442	410	113	112	111	112
P 1.10^{-20}	451	452	423	116	115	115	115
P 1.10^{-19}	475	471	443	122	120	120	121
P 1.10^{-18}	449	434	425	115	110	115	113
P 1.10^{-17}	413	426	399	105	108	108	107
Kontrolle	400	422	414	100	100	100	100
P 1.10^{-16}	419	450	440	105	107	106	106
P 1.10^{-15}	412	439	431	103	104	104	104
P 1.10^{-14}	399	434	413	100	103	100	101
P 1.10^{-13}	396	426	407	99	101	98	99
P 1.10^{-12}	381	408	400	95	97	96	96
P 1.10^{-11}	362	400	389	90	95	94	93
Kontrolle	340	386	357	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	334	377	345	98	98	97	98
P 1.10^{-9}	352	401	372	103	104	104	104
P 1.10^{-8}	364	406	382	107	105	107	106
P 1.10^{-7}	377	413	403	111	107	113	110
P 1.10^{-6}	388	415	420	114	107	117	113
P 1.10^{-5}	322	377	341	95	98	96	96

in unseren Versuchen um sogenannte Pseudohochpotenzen handeln, kann dadurch entkräftigt werden, daß bei der Herstellung der Verdünnungen größte Sorgfalt verwendet wurde. Die Verdünnungen wurden in der Weise vorgenommen, daß jeweils mit einer frischen Pipette, die zuvor durch Bichromatschwefelsäure gereinigt war, 5 ccm der Phosphorstammlösung mit 45 ccm Paraffinöl eine halbe Stunde vorsichtig geschüttelt

wurden, um eine innige Vermischung zu gewährleisten. Von dieser Lösung wurden dann 5 ccm in der gleichen Weise mit 45 ccm Paraffinöl geschüttelt usw. Die Manometergefäße wurden nach jedem Versuch zunächst mit heißem Wasser ausgespült und dann mit Bichromatschwefelsäure gefüllt, um darin verbliebene Phosphorreste zu oxydieren. Die Pipetten wurden nur zur Entnahme ein- und derselben Konzentration verwendet.

Tabelle 2. Skelettmuskel (Rind) Zeitversuch.

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und ½ Stunde bis 4 Stunden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrollversuch	254	239	225	228	216	209	198	192
P 1.10-10	242	233	222	220	208	200	190	180
P 1.10-9	255	245	233	240	227	219	212	204
P 1.10-8	267	254	241	241	231	223	216	207
P 1.10-7	281	270	257	258	244	238	230	222
P 1.10-6	268	252	238	242	231	219	205	198
P 1.10-5	249	238	218	212	203	192	181	168
	O_2 : % vom Kontrollversuch							
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100
P 1.10-10	95	98	99	97	96	96	96	95
P 1.10-9	100	103	104	105	105	105	107	106
P 1.10-8	105	106	107	106	107	107	109	108
P 1.10-7	111	113	114	114	113	114	116	115
P 1.10-6	105	105	106	106	107	105	104	104
P 1.10-5	98	100	97	93	94	92	92	87
a)	O_2 : % vom Versuch der 1. halben Stunde							
Kontrollversuch	100	94	89	90	85	82	78	76
P 1.10-10	100	95	92	91	86	83	78	74
P 1.10-9	100	96	91	95	89	86	83	80
P 1.10-8	100	95	91	91	87	84	81	77
P 1.10-7	100	96	92	92	87	85	82	79
P 1.10-6	100	94	89	90	86	82	77	74
P 1.10-5	100	96	88	85	82	77	73	68

Der Phosphorzusatz betrug auf 5 ccm Versuchsansatz mit ½ bzw. 1 g Gewebe ein Tropfen der Phosphorlösung. Dieser Phosphortropfen in Paraffin wurde mit einem Glasstab gründlich verrührt, um in innigen Kontakt mit dem Gewebe zu kommen.

Weiterhin zeigt die Tabelle daß mit ansteigender Konzentration die 0_2-Zehrung ständig herabsinkt, bis bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-11}$ die niedrigsten Werte gefunden werden, deren Mittelwert mit 7% unter dem Kontrollversuch auch nur eine leichte Hemmung darstellt. In den hohen Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ tritt wiederum eine Steigerung der Sauerstoffzehrung ein. Die höchste Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ hat keinen nennenswerten Einfluß.

Tabelle 2 zeigt den Einfluß der verschiedenen Konzentrationen des Phosphors auf den Skelettmuskel vom Rind am Ende jeder halben Stunde bis vier Stunden. Man sieht eine leichte Zunahme des Maximalwertes, der bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ liegt. Allgemein hält sich der Einfluß der verschiedenen Konzentrationen auf die 0_2-Zehrung des Skelettmuskels bis zum Ende des Versuches nach 4 Stunden auf gleicher Höhe, nur bei der höchsten Konzentration ist eine leichte, zunehmende Hemmung von der zweiten halben Stunde bis zur 8. halben Stunde festzustellen. In der Tabelle 2 a wurden die Oxydationswerte jeder halben Stunde auf die entsprechenden Werte der ersten halben Stunde bezogen. Auf diese Weise ist der prozentuale Abfall gegenüber dem Kontrollversuch leicht festzustellen. Tabelle 2 a zeigt einen annähernd gleichen Abfall in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ bis zur 8. halben Stunde gegenüber dem Kontrollversuch bezogen auf die erste halbe Stunde. Die höchste Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ läßt einen leichten prozentualen Abfall gegenüber den anderen Konzentrationen erkennen.

Versuchsreihe II.

In den Tabellen 3 und 4 wird der Einfluß von Phosphor auf die Oxydation der Bernsteinsäure untersucht. Zu diesem Zwecke wurde Skelettmuskel 4 mal je 20 Minuten mit destilliertem Wasser stark ausgewaschen. Durch das Auswaschen hört die Atmung des Gewebes auf, weil außer den natürlichen Brennstoffen auch die meisten abbauenden Fermente entfernt sind. Nur einige organische Säuren, wie Bernsteinsäure, Glyzerinphosphorsäure, Hexosediphosphorsäure, außerdem Kochsaft von Muskulatur, für die selbst nach dem Auswaschen noch ein Teil der Fermente vorhanden ist, führen zu einem Sauerstoffverbrauch. Die Bernsteinsäure wurde dem ausgewaschenen Skelett-

muskel in Form ihres Natriumsalzes in 3%iger Lösung zugesetzt. Bereits bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-21}$ haben wir eine Steigerung der Bernsteinsäureoxydation, die langsam abnehmend bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-12}$ in eine Hemmung übergeht.

Tabelle 3. Ausgewaschener Muskel (Rind).

Zusatz: Bernsteinsaures Natrium 3%.

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro 0,6 g u. 40 Minuten		O_2 : % vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrollvers.	426	429	100	100	100
P 1.10^{-22}	432	425	101	99	100
P 1.10^{-21}	494	491	116	114	115
P 1.10^{-20}	490	488	115	114	114
P 1.10^{-19}	463	462	109	108	108
P 1.10^{-18}	452	434	106	101	103
P 1.10^{-17}	443	439	104	102	103
Kontrollvers.	422	432	100	100	100
P 1.10^{-16}	441	452	105	105	105
P 1.10^{-15}	469	471	111	109	110
P 1.10^{-14}	442	442	105	102	103
P 1.10^{-13}	498	406	94	94	94
P 1.10^{-12}	373	375	88	87	88
P 1.10^{-11}	392	392	93	91	92
Kontrollvers.	434	432	100	100	100
P 1.10^{-10}	424	414	98	96	97
P 1.10^{-9}	511	498	118	115	116
P 1.10^{-8}	487	479	112	111	111
P 1.10^{-7}	459	464	106	107	106
P 1.10^{-6}	445	444	102	103	102
P 1.10^{-5}	433	428	100	99	100

Tabelle 4. Ausgewaschener Muskel (Rind) Zeitversuche

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro 0,6 g und ½ Std. bis 3½ Std.						
	1	2	3	4	5	6	7
Kontrollversuch	225	228	214	189	155	124	88
P 1.10^{-10}	250	251	233	207	175	142	100
P 1.10^{-9}	237	240	236	221	181	146	102
P 1.10^{-8}	232	238	222	204	170	136	97
P 1.10^{-7}	230	233	224	215	198	154	107
P 1.10^{-6}	221	221	204	180	149	115	81
P 1.10^{-5}	212	214	200	174	142	109	77

Versuchsanordnung	O_2 : % vom Kontrollversuch						
	1	2	3	4	5	6	7
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	111	110	109	110	113	114	113
P 1.10^{-9}	105	105	110	117	117	118	116
P 1.10^{-8}	103	104	104	108	110	110	110
P 1.10^{-7}	102	102	105	114	127	124	122
P 1.10^{-6}	98	97	95	95	96	93	92
P 1.10^{-5}	94	94	94	92	92	88	87

Versuchsanordnung a)	O_2 : % vom Versuch der 1. halben Stunde						
	1	2	3	4	5	6	7
Kontrollversuch	100	101	95	84	69	55	39
P 1.10^{-10}	100	100	93	83	70	57	40
P 1.10^{-9}	100	101	100	93	76	62	43
P 1.10^{-8}	100	103	96	88	73	59	42
P 1.10^{-7}	100	101	97	94	86	67	47
P 1.10^{-6}	100	100	92	81	67	42	37
P 1.10^{-5}	100	101	94	82	67	51	36

Die Konzentrationen $1{\cdot}10^{-21}$ und $1{\cdot}10^{-9}$ haben etwa gleiche fördernde Wirkung. Von der Konzentration $1{\cdot}10^{-9}$ ab sinkt der

Einfluß herab, sodaß wir bei $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ kaum eine Einwirkung feststellen können.

Tabelle 4 hat den Einfluß des Phosphors auf die Bernsteinsäureoxydation am Ende jeder halben Stunde bis 3½ Stunden zum Gegenstand. Während der Maximalwert in der ersten und zweiten halben Stunde bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-10}$ liegt und die Bernsteinsäureoxydation in der dritten und vierten halben Stunde durch die Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ die größte Förderung erfährt, hat in der 5.—7. halben Stunde die Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ den größten Einfluß. Allgemein ist ein starkes Ansteigen der Oxydationswerte durch den Einfluß dieser drei Konzentrationen bis zur 7. halben Stunde zu verzeichnen. So liegt z. B. der Oxydationswert bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$, der in der ersten halben Stunde 2% über dem Kontrollversuch liegt, in der 7. halben Stunde 22% über dem Kontrollversuch. Die Konzentrationen $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ bewirken bis zur 7. halben Stunde eine zunehmende Hemmung. Tabelle 4 a zeigt bei allen Konzentrationen außer bei $1 \cdot 10^{-7}$ fast gleichen Abfall gegenüber dem Kontrollversuch bezogen auf die erste halbe Stunde. Bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ dagegen sieht man einen geringeren Abfall der Oxydationswerte.

Versuchsreihe III.

Die Versuchsreihe III wurde mit Herzmuskulatur vom Rind angestellt. Die Ergebnisse der Tabelle 5 zeigen Aehnlichkeit mit den Oxydationswerten der Tabelle 3 (Bernsteinsäureoxydation). Maximalwerte liegen bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-21}$, $1 \cdot 10^{-15}$ und $1 \cdot 10^{-8}$.

Tabelle 6 beweist, daß der fördernde Einfluß, der bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-8}$ liegt, nicht nur nicht nachläßt, sondern wie an dem Einfluß der Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ ersichtlich, am Schluß der 8. halben Stunde höher liegt als in der ersten halben Stunde. In der ersten und zweiten halben Stunde liegt der Maximalwert bei $1 \cdot 10^{-8}$ von da an weist die Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ einen höheren Einfluß auf. Die 0_2-Atmung des Herzmuskels bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$, $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ ist ausgezeichnet durch eine zunehmende Hemmung. So sinkt der Oxydationswert bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ von 16% auf 27% unter den Kontrollversuch herab. In der Tabelle 6 a sieht man

bis zur 8. halben Stunde bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ einen bedeutend geringeren Abfall gegenüber den Kontrollversuchen bezogen auf die erste halbe Stunde. Die Oxydationswerte bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$, $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ weisen einen stärkeren Abfall als der Kontrollversuch auf.

Tabelle 5. Herz (Rind)

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrolle	397	413	416	100	100	100	100
P 1.10^{-22}	402	425	428	101	103	103	102
P 1.10^{-21}	460	472	473	116	114	114	115
P 1.10^{-20}	446	466	453	112	113	109	111
P 1.10^{-19}	414	433	434	104	105	104	104
P 1.10^{-18}	404	420	421	102	102	101	102
P 1.10^{-17}	392	406	404	99	98	97	98
Kontrolle	420	387	426	100	100	100	100
P 1.10^{-16}	400	373	412	95	96	97	96
P 1.10^{-15}	469	447	458	112	115	108	112
P 1.10^{-14}	452	429	443	108	111	104	108
P 1.10^{-13}	431	401	427	103	104	100	102
P 1.10^{-12}	419	388	413	100	100	97	99
P 1.10^{-11}	397	361	397	94	93	93	93
Kontrolle	344	335	407	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	305	310	378	89	93	93	92
P 1.10^{-9}	344	333	403	100	99	99	99
P 1.10^{-8}	414	401	438	120	120	108	116
P 1.10^{-7}	355	356	400	103	106	98	102
P 1.10^{-6}	343	354	402	100	106	99	102
P 1.10^{-5}	334	306	398	97	92	98	96

Tabelle 6. Herz (Rind) Zeitversuche

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro 1 g und ½ Std. bis 4 Stunden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrollversuch	281	301	268	238	208	187	169	154
P 1.10^{-10}	275	290	246	206	175	157	139	128
P 1.10^{-9}	290	319	309	281	259	230	208	185
P 1.10^{-8}	312	334	300	273	241	213	189	168
P 1.10^{-7}	285	306	274	242	209	189	167	154
P 1.10^{-6}	278	291	255	222	189	165	143	128
P 1.10^{-5}	235	241	197	169	144	124	111	97
	O_2 : % vom Kontrollversuch							
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	98	96	92	87	84	84	82	83
P 1.10^{-9}	103	106	115	118	124	123	123	120
P 1.10^{-8}	111	111	112	115	116	114	112	109
P 1.10^{-7}	102	102	102	102	101	101	99	100
P 1.10^{-6}	99	97	95	93	91	88	85	83
P 1.10^{-5}	84	80	74	71	69	66	66	63
a)	O_2 : % vom Versuch der 1. halben Stunde							
Kontrollversuch	100	107	95	85	74	67	60	55
P 1.10^{-10}	100	105	90	75	64	57	51	47
P 1.10^{-9}	100	110	107	97	89	79	72	64
P 1.10^{-8}	100	107	96	88	77	68	61	54
P 1.10^{-7}	100	107	96	85	73	66	59	54
P 1.10^{-6}	100	105	92	80	68	59	52	46
P 1.10^{-5}	100	102	84	72	61	55	47	41

Versuchsreihe IV.

Im Folgenden wurde der Einfluß von Phosphor auf die Atmungsgröße von Lebergewebe untersucht. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse. Schon bei der stärksten Verdünnung $1 \cdot 10^{-22}$ ist eine

Steigerung der 0_2-Zehrung wahrzunehmen. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-21}$ zeigt eine starke Förderung der 0_2-Zehrung. Der Oxydationswert, der 32% über dem Kontrollversuch liegt, stellt den Höchstwert aller Versuche dar. Bis zur Konzentration $1 \cdot 10^{-11}$ folgt dann ein langsamer Abfall der Oxydationswerte. Die Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ bleiben ohne nennenswerten Ein-

Tabelle 7. Lebergewebe (Rind)

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrolle	182	202	193	100	100	100	100
P 1.10^{-22}	200	218	215	110	108	111	110
P 1.10^{-21}	243	260	257	134	129	133	132
P 1.10^{-20}	224	246	243	123	122	126	124
P 1.10^{-19}	212	240	234	116	119	121	119
P 1.10^{-18}	208	238	227	114	118	117	116
P 1.10^{-17}	202	231	217	111	114	112	112
Kontrolle	220	197	206	100	100	100	100
P 1.10^{-16}	246	233	234	112	116	113	114
P 1.10^{-15}	231	228	226	105	110	110	108
P 1.10^{-14}	213	191	198	97	95	96	96
P 1.10^{-13}	199	182	184	90	91	89	90
P 1.10^{-12}	197	176	183	89	88	89	89
P 1.10^{-11}	194	170	178	88	85	86	86
Kontrolle	192	233	224	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	184	223	219	97	96	98	97
P 1.10^{-9}	194	243	241	101	104	108	104
P 1.10^{-8}	206	252	244	107	108	109	108
P 1.10^{-7}	214	259	247	112	111	110	111
P 1.10^{-6}	224	267	250	117	115	112	115
P 1.10^{-5}	198	248	224	103	107	100	103

fluß. $1 \cdot 10^{-6}$ bewirkt immerhin noch eine Förderung von 15% über den Kontrollversuch. Bei den Zeitversuchen mit Lebergewebe zeigt die Einwirkung des Phosphors folgendes Bild: Tabelle 8. Der Optimalwert liegt bis zur 8. halben Stunde bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ und zeigt gegenüber den Oxydationswerten für die erste halbe Stunde eine geringe Steigerung. Alle übrigen Konzentrationen halten die Werte bis zur 8. halben Stunde. Tabelle 8 a zeigt fast gleichen Abfall der Werte gegenüber den Kontrollversuchen bezogen auf die erste halbe Stunde.

Tabelle 8. Lebergewebe (Rind) Zeitversuch

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und ½ Std. bis 4 Stunden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrollversuch	210	235	208	181	156	144	113	100
P 1.10^{-10}	208	237	209	186	157	142	115	101
P 1.10^{-9}	220	254	229	199	173	157	122	109
P 1.10^{-8}	226	261	235	201	177	164	126	111
P 1.10^{-7}	239	270	239	212	184	167	131	118
P 1.10^{-6}	233	266	231	203	178	164	128	112
P 1.10^{-5}	220	246	214	189	157	147	114	101
	O_2 : % vom Kontrollversuch							
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	99	101	100	103	101	99	102	101
P 1.10^{-9}	105	108	110	110	110	109	107	109
P 1.10^{-8}	107	111	113	111	113	114	111	111
P 1.10^{-7}	114	115	115	117	118	116	116	118
P 1.10^{-6}	111	113	111	112	114	114	113	112
P 1.10^{-5}	105	105	103	105	101	102	101	101
a)	O_2 : % vom Versuch der 1. halben Stunde							
Kontrollversuch	100	112	99	86	74	69	54	48
P 1.10-10	100	114	100	89	76	68	55	49
P 1.10-9	100	115	104	91	79	71	55	50
P 1.10-8	100	116	104	89	78	73	56	49
P 1.10-7	100	113	100	89	77	70	55	49
P 1.10-6	100	114	99	87	76	70	55	48
P 1.10-5	100	112	97	86	71	67	52	46

Versuchsreihe V.

Versuchsreihe V gibt ein Bild vom Einfluß des Phosphors auf das Hirngewebe vom Rind.

Tabelle 9. Hirngewebe (Rind)

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro 2 g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrolle	327	299	318	100	100	100	100
P 1.10^{-22}	346	314	328	106	105	103	105
P 1.10^{-21}	358	326	341	110	109	107	109
P 1.10^{-20}	364	350	357	111	117	113	114
P 1.10^{-19}	360	326	324	110	109	102	107
P 1.10^{-18}	331	312	317	101	104	100	102
P 1.10^{-17}	314	292	315	96	98	99	98
Kontrolle	267	251	253	100	100	100	100
P 1.10^{-16}	278	243	257	104	97	101	101
P 1.10^{-15}	288	291	275	108	116	108	111
P 1.10^{-14}	279	283	280	104	113	111	109
P 1.10^{-13}	261	267	261	98	106	103	102
P 1.10^{-12}	256	260	253	95	104	100	100
P 1.10^{-11}	255	250	246	95	100	97	97
Kontrolle	358	314	330	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	364	312	329	102	99	100	100
P 1.10^{-9}	361	318	327	101	101	99	100
P 1.10^{-8}	364	313	327	102	100	99	100
P 1.10^{-7}	340	319	322	95	102	97	98
P 1.10^{-6}	353	318	332	98	101	101	100
P 1.10^{-5}	352	318	330	98	101	100	100

In der Tabelle 9 liegt der Maximalwert bei der Konzentration $1{\cdot}10^{-20}$. Einem leichten Abfall bis zur Konzentration $1{\cdot}10^{-17}$ folgt

Tabelle 10. Gehirn (Rind). Zeitversuche

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro 2 g und ½ Std. bis 3 Std.					
	1	2	3	4	5	6
Kontrollvers.	90	94	77	77	74	69
P 1.10^{-10}	90	90	72	72	67	62
P 1.10^{-9}	96	96	79	81	79	76
P 1.10^{-8}	91	94	78	75	71	68
P 1.10^{-7}	94	92	71	69	68	64
P 1.10^{-6}	92	95	76	75	70	63
P 1.10^{-5}	88	91	71	67	64	59
	O_2: % vom Kontrollversuch					
Kontrollvers.	100	100	100	100	100	100
P 1.10^{-10}	100	94	94	94	91	90
P 1.10^{-9}	107	102	103	105	107	110
P 1.10^{-8}	101	100	101	97	96	99
P 1.10^{-7}	104	98	92	90	92	93
P 1.10^{-6}	102	101	99	97	95	91
P 1.10^{-5}	98	97	92	87	87	86
a)	O_2: % vom Versuch der 1. halben Stunde					
Kontrollvers.	100	104	86	86	82	77
P 1.10^{-10}	100	100	80	80	75	69
P 1.10^{-9}	100	100	82	85	82	79
P 1.10^{-8}	100	103	86	84	78	75
P 1.10^{-7}	100	98	76	74	73	68
P 1.10^{-6}	100	103	83	82	76	69
P 1.10^{-5}	100	103	81	76	73	67

eine leichte Steigerung bis $1 \cdot 10^{-15}$. Die Konzentrationen $1 \cdot 10^{-13}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ beeinflussen die 0_2-Zehrung des Hirngewebes nicht. Das Hirngewebe verhält sich also anders als die übrigen untersuchten Gewebsarten. Der Grund wird darin zu sehen sein, daß der Gehalt an Fermenten und Nährstoffen in den einzelnen Organen stark voneinander abweicht.

Die Zeitversuche mit Hirngewebe, die in der Tabelle 10 zusammengestellt sind, zeigen allgemein ebenfalls in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ keinen nennenswerten Einfluß. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ zeigt nach einem geringen Abfall der 0_2-Zehrung in der zweiten halben Stunde einen geringen Anstieg der Oxydationswerte bis zur 6. halben Stunde. Die übrigen Konzentrationen weisen einen minimalen Abfall der 0_2-Zehrung bis zur 6. halben Stunde auf. Tabelle 10 a zeigt, daß nur in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-8}$ ein gleichmäßiger Abfall gegenüber dem Kontrollversuch bezogen auf die erste halbe Stunde besteht. Alle anderen Konzentrationen weisen einen stärkeren Abfall als der Kontrollversuch bezogen auf die erste halbe Stunde auf.

Übersichtstabelle.

Konzentration	Muskel	Muskel + Bernsteinsäure	Herz	Leber	Hirn
1.10^{-22}	105	100	102	110	105
1.10^{-21}	112	115	115	132	109
1.10^{-20}	115	114	111	124	114
1.10^{-19}	121	108	104	119	107
1.10^{-18}	113	103	102	116	102
1.10^{-17}	107	103	98	112	98
1.10^{-16}	106	105	96	114	101
1.10^{-15}	104	110	112	108	111
1.10^{-14}	101	103	108	96	109
1.10^{-13}	99	94	102	90	102
1.10^{-12}	96	88	99	89	100
1.10^{-11}	93	92	93	86	97
1.10^{-10}	98	97	92	97	100
1.10^{-9}	104	116	99	104	100
1.10^{-8}	106	111	116	108	100
1.10^{-7}	110	106	102	111	98
1.10^{-6}	113	102	102	115	100
1.10^{-5}	96	100	96	103	100

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß des Phosphors in dem Konzentrationsbereich $1 \cdot 10^{-22}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe geprüft. Phosphor bewirkt bereits in sehr starken Verdünnungen eine geringe Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von überlebendem Gewebe. Die Sauerstoffzehrung aller untersuchter Gewebe wird gerade durch Konzentrationen, die in dem Bereiche von $1 \cdot 10^{-21}$ — $1 \cdot 10^{-19}$ liegen, am meisten gefördert. Mit ansteigender Konzentration läßt die 0_2-Aufnahme nach und schlägt bei einer bestimmten Konzentration, die bei den einzelnen Organen bei wechselnden Verdünnungen liegt, in eine Hemmung des 0_2-Verbrauches um, die ihr Maximum bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-12}$ — $1 \cdot 10^{-10}$ hat. In höheren Konzentrationen steigt der 0_2-Verbrauch erneut an und fällt bei der höchsten von uns angewendeten Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ zur Norm ab. Der Verlauf der Wirkungskurve des Phosphors auf die 0_2-Zehrung ist ausgesprochen wellenförmig, indem bei Leber und Skelettmuskel zwei Maxima der 0_2-Werte bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-21}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ bzw. $1 \cdot 10^{-19}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ auftreten. Am empfindlichsten im Sinne einer Oxydationssteigerung gegen Phosphor ist Lebergewebe, indem eine maximale Steigerung der 0_2-Aufnahme von über 30% hervorgerufen wird. Im Herzmuskelgewebe treten drei Maxima der 0_2-Werte auf und zwar bei den Verdünnungen $1 \cdot 10^{-21}$, $1 \cdot 10^{-15}$ und $1 \cdot 10^{-8}$, im Hirngewebe zwei Maxima $1 \cdot 10^{-20}$ und $1 \cdot 10^{-15}$. Die 0_2-Aufnahme von Hirngewebe wird im Gegensatz zu der der übrigen Organe durch die Verdünnungen $1 \cdot 10^{-13}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ in keiner Weise verändert.

Weiterhin wurde in Zeitversuchen, in denen die 0_2-Atmung ein und desselben Gewebes unter gleichbleibenden Bedingungen bis 4 Stunden untersucht wurde, gezeigt, daß die Stoffwechselsteigerung, die durch die kleinen Gaben bedingt ist, bestehen bleibt bzw. noch zunimmt und nicht, wie D r u c k r e y in seinen Arbeiten darlegt, bereits das erste Zeichen der Schädigung ist. Für die höchsten von uns verwendeten Konzentrationen wurden dagegen die Ergebnisse von D r u c k r e y bestätigt.

Lebenslauf.

Am 15. Januar 1912 wurde ich zu Münster i. Westf. geboren. Von 1918 ab besuchte ich die Volksschule und anschließend das Städt. Gymnasium zu Münster, das ich Ostern 1933 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Von da ab studierte ich Zahnmedizin, bestand Herbst 1934 das Physikum und November 1936 das zahnärztliche Staatsexamen.